

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 04 MAY 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 12 969.3

Anmeldetag:

24. März 2003

Anmelder/Inhaber:

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung:

Benzofuro-1,4-diazepin-2-on-Derivate

IPC:

C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**München, den 16. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt**Der Präsident**
Im Auftrag

Agüne

Benzofuro-1,4-diazepin-2-on-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzofuro-1,4-diazepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als P2X₄-Rezeptorantagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Arteriosklerose, Restenose und anderen entzündlichen Erkrankungen.

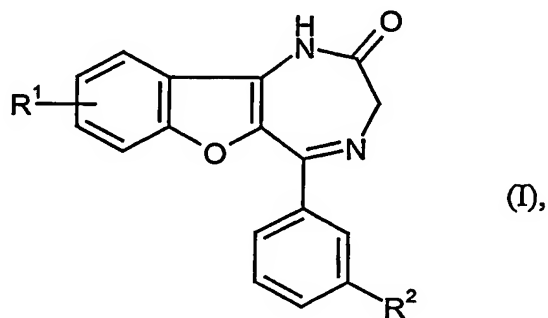
10 Die Arteriosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei deren Entstehung viele verschiedene Faktoren Einfluss nehmen. U.a. spielen entzündliche Prozesse hierbei eine zentrale Rolle, wobei die Entzündung induzierende Zytokine wie CD40L und IFN γ beteiligt sind [P. Libby, *Nature* 420 (6917): 868-74 (2002)]. Der purinerge Rezeptor P2X₄ gehört zur P2X-Familie. Beim Menschen sind bisher sechs verschiedene P2X-Rezeptoren beschrieben. Es handelt sich hierbei um Kalzium-permeable Kanäle, die durch ATP aktiviert werden können [F. Di Virgilio et al., *Blood* 97 (3): 587-600 (2001); R.A. North, A. Surprenant, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40: 563-80 (2000)]. Es konnte gezeigt werden, dass der P2X₄-Kanal in stark vaskularisierten Organen und Gefäßen hoch exprimiert ist [K. Yamamoto et al., *Circ. Res.* 87(5): 385-91 (2000)]. Überraschenderweise ist der P2X₄-Rezeptor auch auf humanen Monozyten exprimiert. Bei Inkubation humaner Monozyten mit CD40L und IFN γ konnte ein fünffacher Anstieg der P2X₄-Expression beobachtet werden. Auch in der Gefäßwand der Aorta von Kaninchen nach Schädigung durch Ballonangioplastie und Cholesterin-Fütterung [T.J. Pulvirenti et al., *J. Neurocytol.* 29 (9): 623-31 (2000)] sowie in den arteriosklerotisch veränderten Gefäßabschnitten der apoE-knockout-Maus wurde eine hohe Expression des P2X₄-Rezeptors gefunden. Da aktivierte Monozyten im frühen Stadium der Atherogenese und bei der Restenose eine Schlüsselfunktion einnehmen und die Aktivierung der Monozyten durch die genannten Zytokine erfolgt, führt eine Inhibition der Aktivierung zur Reduktion der Atherogenese [P. Libby, *Nature* 420 (6917): 868-74 (2002)]. Da offensichtlich die Monozytenaktivierung durch CD40L und IFN γ über die Erhöhung der P2X₄-

Rezeptorexpression und den damit verbundenen erhöhten Kalzium-Einstrom assoziiert ist, sollte eine Blockade der P2X₄-Rezeptoren die entzündlichen Prozesse reduzieren [F. Di Virgilio, A. Solini, *Br. J. Pharmacol.* 135 (4): 831-42 (2002)]. Somit könnten Krankheiten, bei denen entzündliche Prozesse eine Rolle spielen, über die Blockade der P2X₄-Rezeptoren zu therapieren sein.

Neben den Indikationen Arteriosklerose und Restenose sowie ihren Folgeerkrankungen (Schlaganfall, Angina pectoris, Herzinfarkt, Nierenversagen, Durchblutungsstörungen der Gliedmaßen) könnten damit auch andere entzündliche Erkrankungen, wie z.B. Psoriasis und rheumatoide Arthritis, über den genannten Mechanismus einer Behandlung zugänglich werden.

Die Synthese einiger Benzofuro[3,2-e]-1,4-diazepin-2-on-Derivate ist in J. Heterocyclic Chem. 16, 189-90 (1979) und *ibid.* 20, 1251-1254 (1983) beschrieben. Benzofuro-1,4-diazepin-Derivate mit anti-Ulcer-Wirkung werden in der EP 350 131-A offenbart.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ Halogen

und

R^2 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$,
- $C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-OR^3$ oder $-SO_2-NR^4R^5$, worin

5

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl
stehen,

oder

10

R^1 Wasserstoff

und

15

R^2 Halogen, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$,
- $C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-OR^3$ oder $-SO_2-NR^4R^5$, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl
stehen,

20

bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate und
Solvate ihrer Salze vorliegen.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die
folgende Bedeutung:

30

(C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen gerad-
kettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevor-
zugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl.

5 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Brom.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

15 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, N-Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 Chlor oder Brom

und

20

R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$ oder $-C(O)-NR^4R^5$, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

25

oder

R^1 Wasserstoff

30

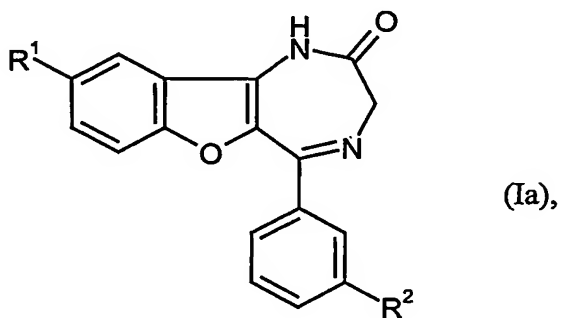
und

R^2 Chlor, Brom, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$ oder $-C(O)-NR^4R^5$, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^1 Chlor oder Brom

und

R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Nitro oder Cyano,

oder

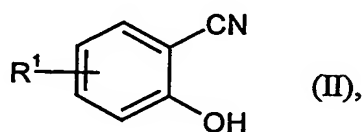
R^1 Wasserstoff

und

R^2 Chlor, Brom, Nitro oder Cyano

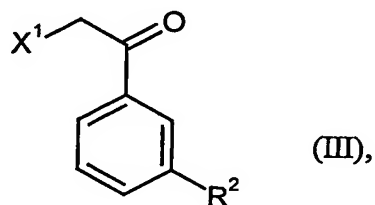
bedeutet.

- 5 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



- 10 in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)

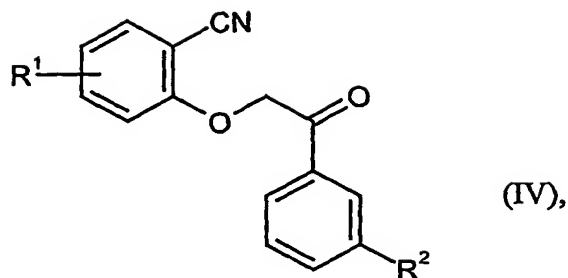


15 in welcher R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

20 X^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod steht,

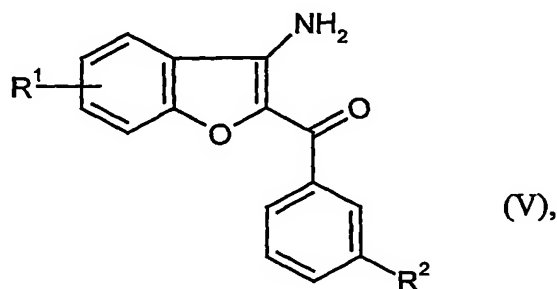
zunächst zu Verbindungen der Formel (IV)

- 8 -



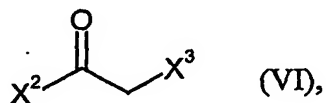
in welcher R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 5 umsetzt, diese dann unter zwischenzeitlicher Isolierung oder in einer Eintopfreaktion in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (V)



- 10 in welcher R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

cyclisiert, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

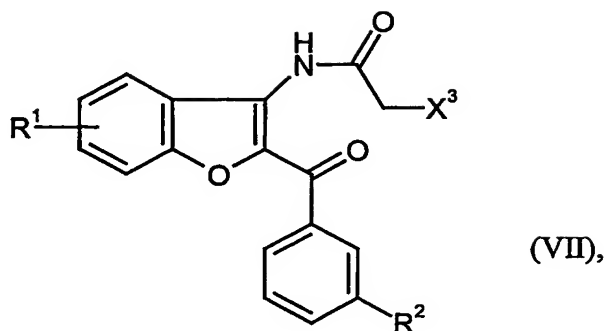


- 15

in welcher

X^2 und X^3 gleich oder verschieden sind und für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod stehen,

in Verbindungen der Formel (VII)



5

in welcher R¹, R² und X³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10

überführt, abschließend in einem inerten Lösungsmittel mit Ammoniak unter Cyclisierung umgesetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

15

20

Als Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) eignen sich inerte organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Als Base für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Besonders bevorzugt ist Triethylamin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) \rightarrow (V) eignen sich gleichfalls inerte organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, *iso*-Propanol, *n*-Butanol oder *tert.*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Methanol und Ethanol.

Als Base für den Verfahrensschritt (IV) → (V) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Besonders bevorzugt sind Natriummethanolat und Natriumethanolat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 0.5 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +120°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) + (VI) → (VII) eignen sich alle inerten Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan und Trichlormethan.

Als Base für den Verfahrensschritt (V) + (VI) \rightarrow (VII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate und -hydrogencarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat und Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Besonders bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

10

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (V) eingesetzt.

15

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +50°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis +20°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

25

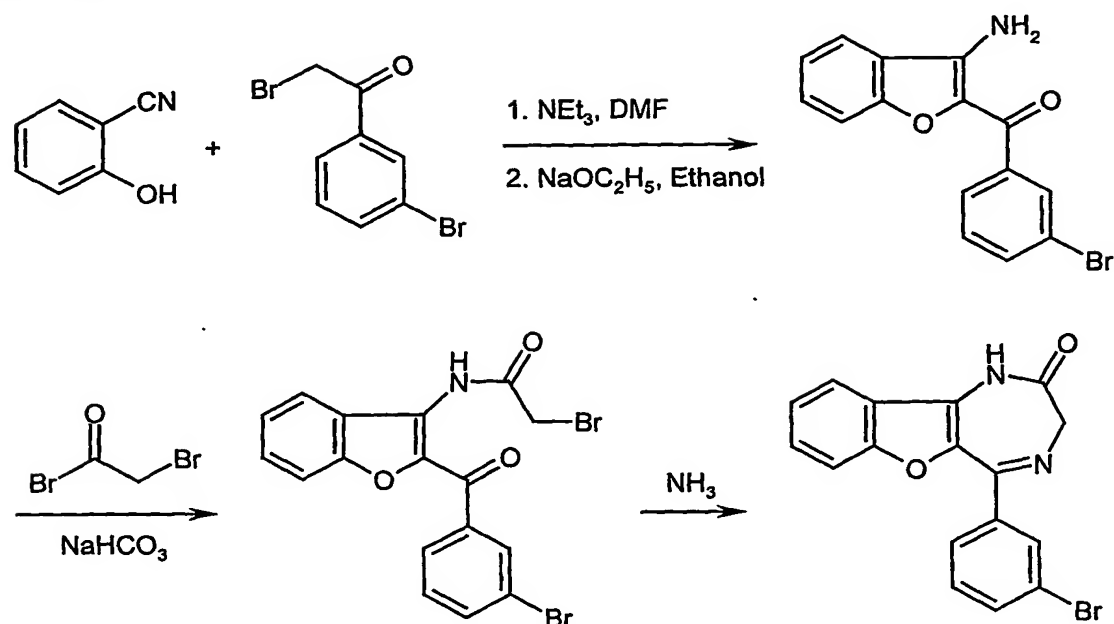
Als Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) \rightarrow (I) eignen sich alle inerten Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dioxan.

30

Die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (VI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar [vgl. z.B. J. Med. Chem. 13, 674-680 (1970)].

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden:

Schema



5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken als Antagonisten des P2X_4 -Rezeptors.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen der Gefäßintima wie beispielsweise Arteriosklerose und Restenose, von entzündlichen Erkrankungen des Zentralen Nervensystems wie beispielsweise Multiple Sklerose und Schmerz, von entzündlichen Erkrankungen des Bindegewebes

20

5 wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, chronische Polyarthritis, Pannikulitis und Tendinitis, von Morbus Bechterew, von entzündlichen Erkrankungen der Haut wie Psoriasis, Schuppenflechte und Neurodermitis, von chronisch entzündlichen Darm-
erkrankungen wie Enteritis, Enterokolitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, von
entzündlichen Erkrankungen der kleinen Atemwege sowie von Myositis und Endo-
karditis.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Anti-
diabetika, Antioxidantien, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren
der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression,
Squalensynthase-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, Cholesterin-Absorptionshemmer,
Fibrate, MTP-Inhibitoren, Triglycerid-Senker, Nikotinsäure und -Derivate, Thrombo-
zytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer,
15 Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Beta-Blocker sowie steroidale und nicht-
steroidale Anti-Phlogistika verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich beispielsweise
durch die im Beispielteil beschriebenen Tests prüfen.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens
eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder
mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten,
sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu
diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral,
parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal,
conjunctival, otisch oder als Implantat oder Stent. Bevorzugt ist die orale
30 Applikation.

Für diese Applikationswege können die Wirkstoffe in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, schnell und/oder modifiziert den Wirkstoff abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und/oder natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körper-

gewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0.001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.005 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

- 20 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Abkürzungen:

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei LC/MS)

LC/MS-Methoden:

5

Methode 1:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 2:

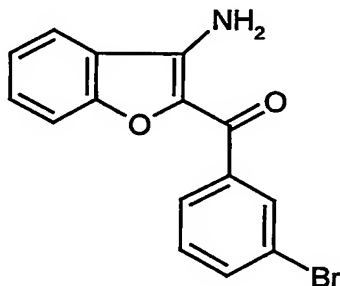
15

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

A. Ausgangsverbindungen:Beispiel I

(3-Aminobenzofuran-2-yl)-(3-bromphenyl)-methanon

5

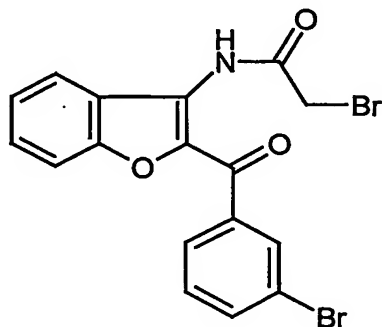


2.00 g (16.8 mmol) 2-Hydroxybenzonitril, 4.67 g (16.8 mmol) 3-Bromphenacylbromid und 1.87 g (18.5 mmol) Triethylamin in 20 ml Dimethylformamid werden 2 h bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Ethylacetat wird die Reaktionsmischung mit Wasser (3 x 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5.98 g (18.5 mmol) Natriumethanolat wird die Mischung 2 h unter Rückfluß erhitzt. 50 ml Ethylacetat werden hinzugegeben, und die Mischung wird mit Wasser (3 x 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 5.08 g (92% d.Th.) des gewünschten Produkts.

MS (DCI): $m/z = 315.9$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.27\text{--}7.36$ (m, 1H); $7.49\text{--}7.65$ (m, 5H); $7.77\text{--}7.84$ (m, 1H); $8.04\text{--}8.20$ (m, 3H).

20

Beispiel II2-Brom-*N*-{2-[(3-bromphenyl)carbonyl]-benzofuran-3-yl}acetamid

5

10

15

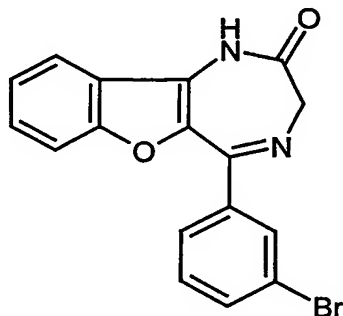
Zu einer Mischung aus 5.03 g (15.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel I und 5.35 g (63.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 250 ml Chloroform werden 3.53 g (17.5 mmol) Bromacetyl bromid bei 0°C gegeben. Die Mischung wird 1 h lang bei 0°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck werden 200 ml Ethylacetat hinzugefügt, und die Mischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 5.81 g (83% d.Th.) des gewünschten Produkts.

MS (CI): $m/z = 436 [M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.20$ (s, 2H); 7.37-8.14 (m, 8H); 10.98 (s, 1H).

B. Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

5-(3-Bromphenyl)-1,3-dihydro-2H-benzofuro[3,2-e]-1,4-diazepin-2-on

5



10

Zu 5.37 g (12.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 100 ml Diethylether werden 245 ml (123 mmol) einer 0.5 M Lösung von Ammoniak in Dioxan gegeben. Die Mischung wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. 100 ml Ethylacetat werden hinzugefügt, und die Mischung wird mit Wasser (3 x 250 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.81 g (42% d.Th.) des gewünschten Produkts.

15

$R_f = 0.24$ (Dichlormethan/Methanol 100:2)

MS (ESI): $m/z = 355$ $[M+H]^+$

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.47$ min., $m/z = 354$ $[M]^+$

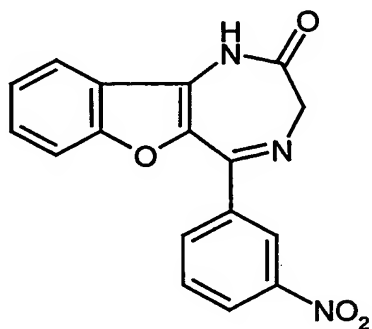
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.45$ (s, 2H); 7.37-7.80 (m, 6H); 7.88-7.93 (m, 1H); 7.96-8.03 (m, 1H); 11.59 (s, 1H).

20

Auf analoge Weise werden erhalten:

Beispiel 2

1,3-Dihydro-5-(3-nitrophenyl)-2*H*-benzofuro[3,2-*e*]-1,4-diazepin-2-on



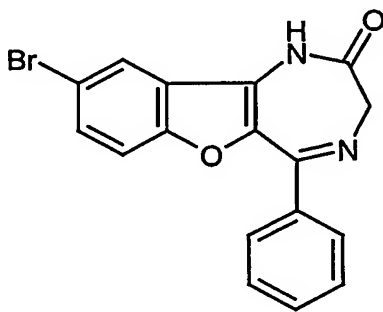
5

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.5$ min., $m/z = 321$ $[M+H]^+$.

Beispiel 3

9-Brom-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-benzofuro[3,2-*e*]-1,4-diazepin-2-on

10



LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.5$ min., $m/z = 355$ $[M+H]^+$.

C. Beschreibung der biologischen Tests:

a) Zellulärer Assay:

5 Der P2X₄-Rezeptor ist ein Liganden-aktivierter Ionenkanal. Die Bindung des Agonisten ATP führt zur Aktivierung des P2X₄-Rezeptors, Öffnung des Ionenkanals und Einstrom von extrazellulärem Kalzium in die Zelle. Dieser Kalzium-Einstrom wird mit Hilfe des Kalzium-sensitiven Photoproteins Aequorin gemessen. Dazu wurde eine rekombinante CHO-Zelllinie (Chinesische Hamster-Ovarienzellen) mit konstitutiver Expression des humanen P2X₄-Rezeptors und von Apoequorin hergestellt.

15 Zur Versuchsdurchführung werden die CHO-Zellen 1-2 Tage vorher auf Mikrotiterplatten im 96-, 384- oder 1536-Vertiefungen-Format ausgesät, und zwar entsprechend des verwendeten Mikrotiterplatten-Formats mit 5000 (96-Format), 2000 (384-Format) oder 500 (1536-Format) Zellen pro Vertiefung. Am Tag des Experiments wird das Zellkulturmedium entfernt und die Zellen für 4 Stunden in physiologischer Salzlösung (Tyrode-Puffer) mit 5 µg/ml Coelenterazin inkubiert. Testsubstanzen werden 5 Minuten vor dem eigentlichen Experiment zugegeben. Zur Aktivierung des P2X₄-Rezeptors wird dann ATP in einer Konzentration von 1-2 µM zugegeben und das ATP-induzierte Kalzium-Signal in einem Luminometer als Aequorin-Lumineszenz gemessen.

25 Substanzen mit antagonistischer Aktivität am P2X₄-Rezeptor können das ATP-induzierte Kalzium-Signal entweder durch Interferenz mit der Bindung von ATP an den P2X₄-Rezeptor, durch Verhinderung der Kanal-Öffnung oder durch Blockade des Kalzium-Einstroms durch den geöffneten Kanal hemmen.

30 Die Ausführungsbeispiele 1 – 3 zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von 0.5, 2 bzw. 0.6 µM.

b) ATP-induzierte Sauerstoffradikal-Bildung (ROS) in primären humanen Monozyten:

Der Assay wird in Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) durchgeführt, der 10 mM Glucose zugegeben wird. Monozyten werden z.B. unter Verwendung des "Becton Dickinson Vacutainer System" isoliert, wie vom Hersteller beschrieben, und in HBSS suspendiert. Der Nachweis der Sauerstoffradikale erfolgt im Prinzip nach der Luminol-verstärkten Chemolumineszenz-Methode in Gegenwart von Horse Radish Peroxidase (HRPO) [H. Lundqvist, C. Dahlgren, *Free Radic. Biol. Med.* 20 (6): 785-92 (1996)].

Zunächst werden die zu untersuchende Substanz, Luminol (50 μ M Endkonzentration), HRPO (10 U/ml Endkonzentration) mit 5×10^5 Monozyten für 15 min bei 37°C inkubiert. Dann wird dem Testansatz ATP (100 μ M Endkonzentration) zugegeben. Das Endvolumen im Testansatz beträgt 200 μ l. Unmittelbar nach Zugabe von ATP wird die ROS-Bildung mit einem Microplate-Luminometer über einen Zeitraum von 120 Sekunden verfolgt.

c) ATP-induzierte Chemotaxis von primären humanen Monozyten:

Monozyten werden nach Standardmethoden aus Blut isoliert. Die Chemotaxis der Monozyten wird in einem Transwell-System beobachtet [C.C. Bleul et al., *J. Exp. Med.* 184: 1101-1109 (1996)]. Die benutzte Membran (3 μ m Porengröße, Polyethylenterephthalat, Fa. Falcon) wird zuerst mit Fibronectin beschichtet. 10^5 Monozyten in RPMI 1640-Medium werden in die obere Kammer gegeben. Die untere Kammer enthält variierende Konzentrationen an Stimulus oder konstante Stimuluskonzentration (500 μ M ATP oder 10 nM MCP-1) und variierende Konzentrationen der Testsubstanz. Die zu untersuchenden Substanzen befinden sich in beiden Kammern. Der Testansatz wird für 3 h bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert [W. Falk et al., *J. Immunol. Methods* 38: 239-247 (1980)]. Nach der Inkubation werden die Zellen bestimmt, die in die untere Kammer gewandert sind.

D. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen:

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

10 100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) und 2 mg Magnesiumstearat.
Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15 Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 min. lang gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

20 **Oral applizierbare Suspension:**

Zusammensetzung:

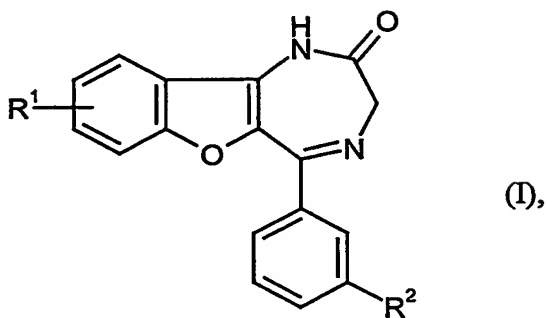
25 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 Halogen

und

R^2 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-OR^3$ oder $-SO_2-NR^4R^5$, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen,

oder

R^1 Wasserstoff

und

R^2 Halogen, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-NR^4R^5$, $-SO_2-OR^3$ oder $-SO_2-NR^4R^5$, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

5 bedeutet,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

10

R^1 Chlor oder Brom

und

15

R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel -C(O)-OR³ oder -C(O)-NR⁴R⁵, worin

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

20

oder

R^1 Wasserstoff

25

und

R^2 Chlor, Brom, Nitro, Cyano oder eine Gruppe der Formel -C(O)-OR³ oder -C(O)-NR⁴R⁵, worin

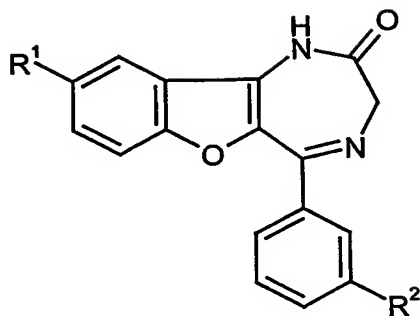
30

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

bedeutet.

3. Verbindungen der Formel (Ia)

5



(Ia),

in welcher

R¹ Chlor oder Brom

10

und

R² Wasserstoff, Chlor, Brom, Nitro oder Cyano,

15

oder

R¹ Wasserstoff

und

20

R² Chlor, Brom, Nitro oder Cyano

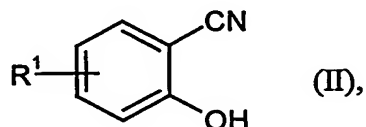
bedeutet,

25

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (Ia), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)

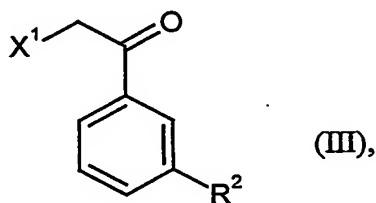
5



in welcher R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

10

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



15

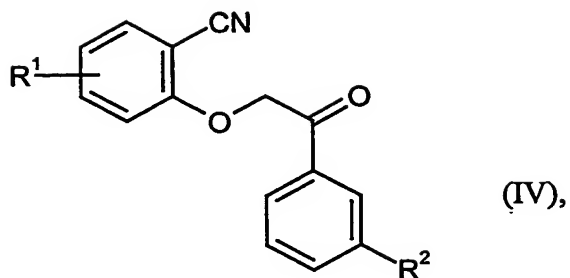
in welcher R² die oben angegebenen Bedeutungen hat und

X¹ für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod steht,

20

zunächst zu Verbindungen der Formel (IV)

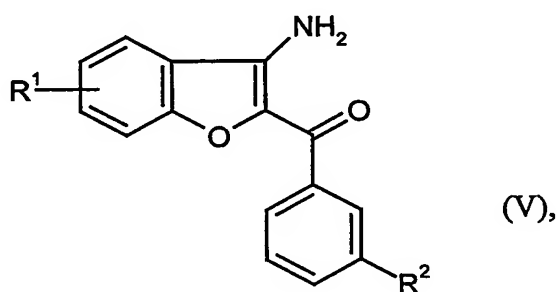
- 30 -



in welcher R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

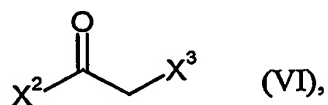
umsetzt, diese dann unter zwischenzeitlicher Isolierung oder in einer Eintopfreaktion in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (V)



10

in welcher R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

cyclisiert, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (VI)

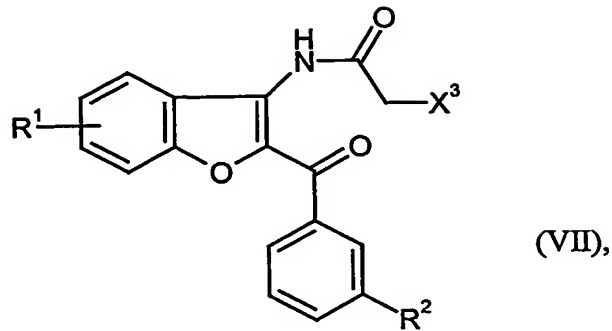


15

in welcher

X² und X³ gleich oder verschieden sind und für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod stehen,

in Verbindungen der Formel (VII)



in welcher R¹, R² und X³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt, abschließend in einem inerten Lösungsmittel mit Ammoniak unter Cyclisierung umgesetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Restenose.

9. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Restenose.
- 5 10. Verfahren zur Bekämpfung von Arteriosklerose und Restenose in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

Benzofuro-1,4-diazepin-2-on-Derivate

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzofuro-1,4-diazepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als P2X₄-Rezeptorantagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Arteriosklerose, Restenose und anderen entzündlichen Erkrankungen.